

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08005

研究課題名(和文)二種類の骨髄由来肝臓修復細胞による効率的な肝臓再生療法の開発

研究課題名(英文) Development of efficient liver regeneration therapy using two types of bone marrow-derived liver repair cells

研究代表者

山本 直樹 (YAMAMOTO, NAOKI)

山口大学・教育・学生支援機構 健康科学センター・大学院担当教授

研究者番号：90448283

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄細胞投与後の肝臓組織を浮遊切片法による高感度免疫電顕と透過型電子顕微鏡と走査型電子顕微鏡を用いて二種類の骨髄由来肝臓修復細胞である核N/C比の高い小型細胞と類円形の大型細胞の形態学的特徴を評価し、トモグラフィーによる微細構造・3D立体構造構築解析でさらに核N/C比の高いEpCAM陽性細胞とCXCR4陽性細胞、類円形のMMP9陽性細胞との関連を評価した。GFPTGマウスからMSCを分離、継代培養してGFP陽性骨髄由来MSCを確立した。このMSCを持続肝障害モデルにPassage1～4の培養細胞群を静脈投与と脾臓投与で肝線維化改善効果を評価し脾臓投与の方が肝線維化抑制効果を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の基礎研究の成果から、我々が再生医療研究で実施している自己骨髄細胞の中から重要で有効な肝臓修復細胞の特徴を確定させて、その細胞集団を分離し培養したり保存可能な方法を確立することが可能となった。またこの再生医療でエクソソーム等重要因子の解明に結びつけることで、我々が行っている現在の臨床研究をさらに効率的で効果ある自己骨髄細胞での肝臓再生療法を確立し発展させることができ、そのための知識と情報を獲得できたと考え、今後自己骨髄細胞投与療法の幅広い疾患への適応拡大に発展する可能性があり、副作用のない自己幹細胞による再生医療研究の発展に寄与すると考える。

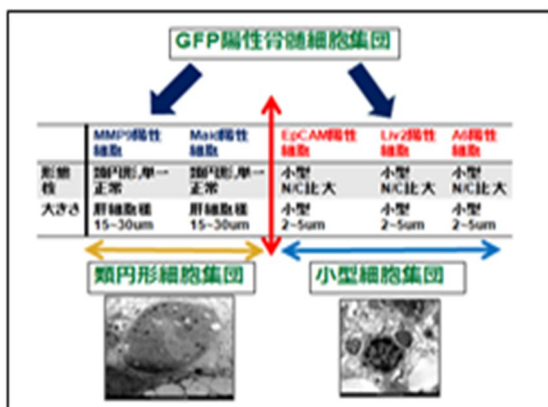
研究成果の概要(英文)：Liver tissue after bone marrow cell administration was subjected to high-sensitivity immunoelectron microscopy with floating section technique and transmission electron microscopy and scanning electron microscopy to evaluate morphological characteristics of two types of bone marrow-derived liver repair cells: small cells with high nuclear N/C ratio and large cells of similar shape, and tomographic microstructure and 3D structure construction analysis to further evaluate nuclear N/C ratio, CXCR4-positive cells, and MMP9-positive cells of similar round shape. MSCs were isolated from GFPTG mice and passaged to establish GFP-positive bone marrow-derived MSCs. We evaluated the effects of intravenous and splenic administration of MSCs on liver fibrosis in a model of persistent liver injury.

研究分野：消化器病学

キーワード：再生医療 間葉系幹細胞 骨髄細胞 肝線維化 肝脂肪化 電子顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

難治性腹水・肝不全・肝性脳症・食道胃静脈瘤破裂等を引き起こす肝硬変症に対する治療方法は未だに肝移植と対処療法しかないのが現状である。研究代表者の山本らは難治性肝硬変に対し自己骨髄細胞を利用して有効な治療方法となることを証明するための骨髄細胞の肝線維化修復評価モデル(GFP/CC14 モデル)を開発し、骨髄細胞が持続炎症肝線維化状態に遊走され、肝臓修復に働き(特 2003-70377)、MMP9などを産生して肝機能・生存率・肝線維化を改善させることを明らかにした(Hepatology 2004、2006)。また基礎研究成果から難治性肝硬変症患者に対し肝移植に代わる治療方法として、平成 15 年より世界初の臨床研究『肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法 Autologous Bone Marrow Cell infusion (ABMi) therapy』を開始し、骨髄細胞投与により肝硬変患者の肝機能改善を認めたことを報告した(Stem Cells 2006)。また培養骨髄由来間葉系細胞(MSC)で肝機能、肝線維化の改善効果を明らかにし(CellTissueRes 2013)、平成 26 年より培養自己骨髄細胞による低侵襲な肝臓再生療法の臨床研究を開始した。これらの基礎・臨床研究成果から骨髄細胞中に肝臓を修復させる機能を持つ細胞(肝臓修復細胞 Liver Repair cell)が存在しており、GFP/CC14 モデル肝組織の高感度免疫電顕による解析では、投与した骨髄細胞



は大きさ・形態から類円形の大型細胞(MMP9陽性)と核 N/C 比の高い小型細胞 (A-6, Liv2, EpCAM 陽性)の二種類の細胞集団が存在しており、骨髄由来類円形の MMP9 陽性細胞が直接肝線維化領域に遊走・修復して、骨髄由来 EpCAM 陽性細胞・A6 陽性細胞も遊走・貪食している事を報告した(論文作成中)。しかし自己骨髄細胞のどのような細胞が肝臓修復に本当に重要なのか、肝臓内でどんな特異的因子があるのか、どのようにしてこの骨髄由来肝修復細胞が肝障害線維化状態を改善させるのか、培養自己骨髄細胞と非培養自己骨髄細胞の肝臓修復細胞の形態の違いや修復過程の違い等未だに解明されてない部分が多い。

2. 研究の目的

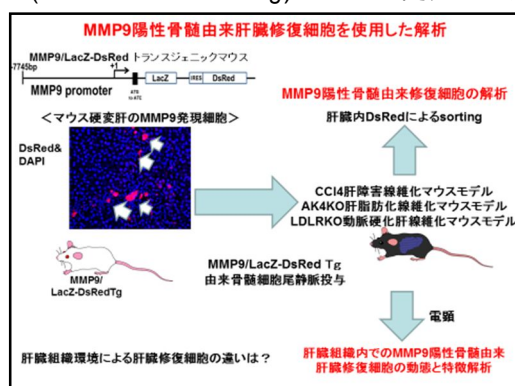
本研究では、今までの研究成果で骨髄細胞中で重要な機能を行っている類円形骨髄由来細胞(MMP9 陽性)と小型骨髄由来細胞(EpCAM 陽性)に着目して、これらの細胞の特徴と動態・機能を解明することで、どのようにして肝臓修復を行っているのかを明らかにする。また培養自己骨髄細胞と非培養自己骨髄細胞投与による肝臓内での二種類の修復細胞の形態の違い・修復過程の違いを明らかにする。また二種類の肝臓修復細胞の特異的なマーカーや発現している遺伝子や効率的に肝臓修復細胞を遊走・定着させる因子を探索して、分離培養方法を確立させる。また実際の臨床研究で増加している肝硬変+脂肪化(NASH)や肝硬変+動脈硬化進行症例の場合にこの二種類の肝臓修復細胞の動態と修復機能の解析を基礎研究での動物モデル解析を行うことで治療の仕組みやメカニズム解析を行って、臨床研究の考察としていく

3. 研究の方法

1)CC14 による肝線維化モデルと 2)我々が開発した肝脂肪化悪化モデル(AK4KO マウス)に CC14 による肝線維化合併モデルと 3)動脈硬化モデル(LDLRKO マウス)に CC14 による肝線維化合併モデルの三系統のマウスモデルを使用して研究を進める。

<骨髄由来 MMP9 陽性類円型肝修復細胞の特徴と機能解析と特異マーカー探索>

MMP9 陽性細胞の sorting は非常に困難なため、我々は既に MMP9 発現細胞標識トランスジェニック(MMP9/LacZ-DsRed Tg)マウスを開発して繁殖に成功しているため、このマウスの骨髄細胞を採

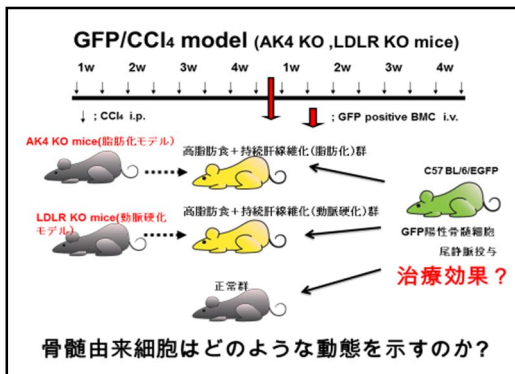


取して、上記の 3 系統モデルに静脈投与して、肝組織を MMP9 等各種免疫染色と浮遊切片法による高感度免疫電顕法と FEI 社製の透過型電子顕微鏡 Tecnai12BT と走査型電子顕微鏡 Quanta3D FEG Dual Beam システムを用いて 3D 構築し、共焦点レーザー顕微鏡システム(Zeiss LSM510META)を使用して線維化・脂肪化等肝組織環境の違う場合や動脈硬化の場合の MMP9 陽性骨髄由来細胞を観察する。また投与後の肝組織をコラゲナーゼ還流して、DsRed による FACS 解析で、DsRed 陽性 MMP9 陽性骨髄由来細胞が肝臓内での存在の割合や肝臓環境における相違点を解析する。また DsRed 陽性 MMP9 陽性骨髄

由来細胞を BeckmanCoulter MoFlo Astrios と AutoMACS で高純度分離・培養して、細胞の形態の特徴や培養や凍結保存可能かどうか解析を行い、DNA アレイで網羅的に特異的な遺伝子発現の解析を行う。また MMP9/LacZ-DsRed Tg マウス全骨髄細胞から MSC を分離して、培養 MMP 陽性骨髄由来間葉系細胞(MSC)を確立して、この培養骨髄由来間葉系細胞も同様に各マウスモデルに静脈投与して、肝組織の解析を行う。これら肝臓組織の解析から培養 MSC と全骨髄細胞の場合の MMP9 陽性骨髄由来細胞の動態や治療効果の相違点等を明らかにする。

< 骨髄由来 EpCAM 陽性小型肝修復細胞の特徴と機能解析と特異マーカー探索 >

GFPTg マウスの骨髄細胞を採取し上記の 3 系統モデルに静脈投与して、肝組織を EpCAM 等各種免疫染色や浮遊切片法による高感度免疫電顕法を行い、EpCAM 陽性細胞の形態・動態の評価を行う。また骨髄細胞投与後の肝組織をコラゲナーゼ還流し、EpCAM 抗体,GFP 抗体による FACS 解析で EpCAM 陽性 GFP 陽性骨髄由来細胞が肝組織内であるいは GFP 陽性細胞中にどのぐらいの割合かを



解析する。またこの EpCAM 陽性 GFP 陽性骨髄由来細胞を BeckmanCoulter MoFlo Astrios と AutoMACS で高純度分離して、細胞の形態の特徴や培養や凍結保存可能かどうか解析を行い、DNA アレイで網羅的に特異的な遺伝子発現の解析を行う。また GFPTg マウス全骨髄細胞から MSC を分離して継代し、培養 GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞(MSC)を確立させ、同様に上記の各マウスモデルに静脈投与して肝組織の解析を行う。これら肝臓組織から培養 MSC と全骨髄細胞中の EpCAM 陽性小型肝修復細胞の動態や治療効果の相違点を明らかにする。

4. 研究成果

骨髄細胞投与後の肝臓組織を浮遊切片法による高感度免疫電顕と FEI 社製の透過型電子顕微鏡 Tecnai12BT と走査型電子顕微鏡 Quanta3D FEG DualBeam システムを用いて二種類の骨髄由来肝臓修復細胞である核 N/C 比の高い小型細胞と類円形の大型細胞の形態学的特徴を解析評価し、トモグラフィーによる微細構造と 3 D 立体構造構築による解析で核 N/C 比の高い EpCAM 陽性細胞と CXCR4 陽性細胞、類円形の MMP9 陽性細胞の形態と特徴の解析を行った。

GFPTg マウス全骨髄細胞から MSC を分離して、継代培養して、FACS で MSC の特徴である CD105、CD73、CD90 等のマーカーの発現を解析し、GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞(MSC)を確立した。この GFPTg からの MSC を持続肝障害(CCL4)モデルに Passage1~4 までのそれぞれの培養細胞群を尾静脈から投与した場合と脾臓投与した場合で肝臓での Sirius Red 染色での肝線維化改善効果の比較検討を行い、脾臓投与の方が肝線維化抑制効果を認めた。

新規開発した代謝系異常の AK5KO マウスを作成して、GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞(MSC)を投与し、肝臓内での投与した細胞の動態と機能解析を行った。

新規開発した肝脂肪化悪化モデル(AK3KO マウス)に GAN 特殊飼料投与 + CCL4 による肝線維化合併モデルを作成し、肝臓線維化・脂肪化環境下で肝細胞や星細胞等の変化を電子顕微鏡等で評価を開始し、このモデルに MSC を脾臓投与し、線維化・脂肪化抑制効果の評価と動態解析を行った。新規開発した代謝系異常の AK3KO マウスと AK5KO マウスに GAN 食投与を開始して MAFLD モデルを作成し、そのモデルに GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞(MSC)を脾臓投与あるいは静脈投与して肝臓内での投与した細胞の動態と肝線維化と脂肪化に対する効果解析を行った。

しかし研究期間中の 2019~2022 年まで新型コロナウイルス感染が蔓延したため、マウスの搬入~交配や様々な各種試薬等の搬入が遅れたため研究速度が遅くなり、研究期間を延長せざるを得ない事態になった。現在も研究解析は継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Fujisawa K, Wakazaki M, Matsuzaki A, Matsumoto T, Yamamoto N, Noma T, Takami T.	4. 巻 23(8)
2. 論文標題 Adenylate Kinase Isozyme 3 Regulates Mitochondrial Energy Metabolism and Knockout Alters HeLa Cell Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 4316-4320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23084316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Matsumoto T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 An iron chelation-based combinatorial anticancer therapy comprising deferoxamine and a lactate excretion inhibitor inhibits the proliferation of cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Metab.	6. 最初と最後の頁 8-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40170-022-00284-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujisawa K, Nishimura Y, Sakuragi A, Duponselle J, Matsumoto T, Yamamoto N, Murata T, Sakaida I, Takami T.	4. 巻 23(13)
2. 論文標題 Evaluation of the Effects of Microgravity on Activated Primary Human Hepatic Stellate Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 7429-7435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23137429.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Horigome R, Kamimura K, Niwa Y, Ogawa K, Mizuno KI, Fujisawa K, Yamamoto N, Takami T, Sugano T, Sakamaki A, Kamimura H, Takamura M, Terai S.	4. 巻 11(13)
2. 論文標題 Involvement of DNA Damage Response via the Ccndbp1-Atm-Chk2 Pathway in Mice with Dextran-Sodium-Sulfate-Induced Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 3674-3680
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11133674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Okubo S, Nishimura Y, Yamada Y, Kondo K, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 22(18)
2. 論文標題 Establishment of an Adult Medaka Fatty Liver Model by Administration of a Gubra-Amylin-Nonalcoholic Steatohepatitis Diet Containing High Levels of Palmitic Acid and Fructose	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 9931-9941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189931.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Shintani H, Sasai N, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 Seasonal variations in photoperiod affect hepatic metabolism of medaka	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1029-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13095.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakasumi K, Yamamoto N, Takami T, Itoh H, Itamoto K, Horikirizono H, Iseri T, Nakaichi M, Nemoto Y, Sunahara H, Tani K.	4. 巻 84(1)
2. 論文標題 Effect of drug-eluting bead transarterial chemoembolization loaded with cisplatin on normal dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci.	6. 最初と最後の頁 114-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0396.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎, 松本 俊彦, 坂井田 功	4. 巻 36(13)
2. 論文標題 【肝不全・肝硬変に対する再生療法-最先端の今】開発中の肝再生医療 自己完結型肝硬変再生療法の開発 培養自己骨髄間葉系幹細胞肝動脈投与療法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 1660-1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎, 松本 俊彦, 坂井田 功	4. 巻 62(Suppl.2)
2. 論文標題 消化器領域における再生医療の研究と新たな臨床応用 肝硬変に対する医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」の開発とNASH肝硬変モデルに対する有効性評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 A533-A533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Sasai N, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 21(10)
2. 論文標題 Metabolic Alterations in Spheroid-Cultured Hepatic Stellate Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3451-3455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103451.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishi M, Matsumoto T, Fujisawa K, Suehiro Y, Takami T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 29(22)
2. 論文標題 Mesenchymal Stem Cells Induce a Fibrolytic Phenotype By Regulating mmu-miR-6769b-5p Expression in Macrophages.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev.	6. 最初と最後の頁 1457-1466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2020.0123.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamitani M, Yamamoto T, Yamamoto N, Fujisawa K, Tanaka S, Nakamura Y, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Takami T, Kobayashi S, Sakaida I, Yano M.	4. 巻 23:100787.
2. 論文標題 Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca ²⁺ level and ER stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100787-100793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki R, Takami T, Fujisawa K, Matsumoto T, Ishikawa T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 Trans-portal hepatic infusion of cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a steatohepatitis murine model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 274-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-88.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyaji T, Takami T, Fujisawa K, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 213-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.19-125.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga K, Fujisawa K, Takami T, Burganova G, Sasai N, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 64(3)
2. 論文標題 NUPR1 acts as a pro-survival factor in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and is induced by the hypoxia mimetic reagent deferoxamine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.18-112.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsuura K, Takami T, Maeda M, Hisanaga T, Fujisawa K, Saeki I, Matsumoto T, Hidaka I, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 51(3)
2. 論文標題 Evaluation of the Effects of Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Infusion on Hepatocarcinogenesis in Hepatocarcinogenic Mice With Liver Cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 925-935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2019.03.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishimura T, Takami T, Sasaki R, Aibe Y, Matsuda T, Fujisawa K, Matsumoto T, Yamamoto N, Tani K, Taura Y, Sakaida I.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 234-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210588.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Nagatomo T, Fukui Y, Hoshida H, Saeki I, Matsumoto T, Hidaka I, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 77
2. 論文標題 Usefulness of adult medaka fish as a model for the evaluation of alcoholic fatty liver.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alcohol.	6. 最初と最後の頁 147-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saeki I, Yamasaki T, Maeda M, Hisanaga T, Iwamoto T, Fujisawa K, Matsumoto T, Hidaka I, Marumoto Y, Ishikawa T, Yamamoto N, Suehiro Y, Takami T, Sakaida I.	4. 巻 10(9)
2. 論文標題 Treatment strategies for advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib vs hepatic arterial infusion chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 571-584.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4254/wjh.v10.i9.571.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Fukui Y, Nagatomo T, Saeki I, Matsumoto T, Hidaka I, Yamamoto N, Okamoto T, Furutani-Seiki M, Sakaida I.	4. 巻 7(11).
2. 論文標題 Assessment of high-fat-diet-induced fatty liver in medaka.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Open.	6. 最初と最後の頁 341-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.031534.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinoda S, Kaino S, Amano S, Harima H, Matsumoto T, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 9(47)
2. 論文標題 Deferasirox, an oral iron chelator, with gemcitabine synergistically inhibits pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 28434-28444.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujisawa K, Hara K, Takami T, Okada S, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Evaluation of the effects of ascorbic acid on metabolism of human mesenchymal stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther.	6. 最初と最後の頁 93-97.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-018-0825-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Okada S, Hara K, Matsumoto T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 36(8)
2. 論文標題 Analysis of Metabolomic Changes in Mesenchymal Stem Cells on Treatment with Desferrioxamine as a Hypoxia Mimetic Compared with Hypoxic Conditions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 1226-1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.2826.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 高見太郎, 松本俊彦, 大田久美江, 児玉雅季, 藤村瑠意, 小島奈緒美, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」の開発とNASH肝硬変への有効性評価
3. 学会等名 第21回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原和冴, 松本俊彦, 藤澤浩一, 山本直樹, 高見太郎
2. 発表標題 培養自己骨髄間葉系幹細胞投与療法に対するexosomeを用いた補助療法の開発
3. 学会等名 第21回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 俊彦, 山本 直樹, 高見 太郎
2. 発表標題 肝線維化研究Revisited-肝臓学のBiologyからTranslationalへ 肝星細胞とマクロファージの細胞間相互作用におけるmiR-142-3pの役割
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 俊彦, 高見 太郎, 坂井田 功
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞の細胞外小胞を介した肝臓再生機序の解明と効果増強に向けた検討
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 俊彦, 山崎 隆弘, 高見 太郎
2. 発表標題 肝非実質細胞の細胞間相互作用に関連する抗線維化核酸治療薬の開発に向けた検討
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 和牙, 松本 俊彦, 藤澤 浩一, 山本 直樹, 高見 太郎
2. 発表標題 培養自己骨髄間葉系幹細胞投与療法に対するmicroRNAを用いた補助療法の開発
3. 学会等名 第35回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 俊彦, 高見 太郎, 坂井田 功
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞肝動脈投与による「自己完結型肝硬変再生療法」の開発と併用療法に向けた作用機序の解明
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Yamamoto, Taro Takami, Koichi Fuzisawa, Toshihiko Matsumoto, Kenji Tani, Isao Sakaida
2. 発表標題 Infused bone marrow derived cells have important capacities that repair of fibrosis and phagocytosis of damaged cells
3. 学会等名 The 19th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹井奈々美、藤澤浩一、高見太郎、松本俊彦、山本直樹、西川 潤、坂井田 功
2. 発表標題 骨髄由来間葉系幹細胞におけるストレス応答機構の解明
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高見太郎、松本俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変に対する自己完結型肝硬変再生療法の開発
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本俊彦、藤澤浩一、高見太郎、山本直樹、坂井田 功
2. 発表標題 Hsa-miR-5682は肝星細胞における細胞外マトリックス蛋白および分子シャペロンの発現を網羅的に抑制する
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木嶺、高見太郎、藤澤浩一、松本俊彦、山本直樹、坂井田 功
2. 発表標題 改良コリン欠乏食マウス脂肪肝炎モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の有効性評価と投与経路の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Yamamoto, Taro Takami, Koichi Fuzisawa, Toshihiko Matsumoto, Kenji Tani, Yasuho Taura, Isao Sakaida
2. 発表標題 Infused bone marrow derived cells have important capacities that repair of fibrosis and phagocytosis of damaged cells
3. 学会等名 The 18th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 当科における非代償性肝硬変症に対する培養自己骨髄間葉系幹細胞を用いた再生治療
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 嶺、高見 太郎、藤澤 浩一、松本 俊彦、山本 直樹、坂井田 功
2. 発表標題 改良コリン欠乏食マウス脂肪肝炎モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の有効性評価と投与経路の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 俊彦、原 和冴、藤澤 浩一、高見 太郎、山本 直樹、山崎 隆弘、坂井田 功
2. 発表標題 核酸医薬品の開発を目指した肝星細胞におけるmiR142-3pの機能解析
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Yamamoto, Taro Takami, Koichi Fuzisawa, Toshihiko Matsumoto, Kenji Tani, Yasuho Taura, Isao Sakaida
2. 発表標題 Infused bone marrow derived cells have important capacities that repair of fibrosis and phagocytosis of damaged cells
3. 学会等名 The 17th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 嶺、高見 太郎、藤澤 浩一、松本 俊彦、山本 直樹、坂井田 功
2. 発表標題 改良コリン欠乏食マウス脂肪肝炎モデルにおける培養骨髄間葉系幹細胞投与の有効性評価と投与経路の検討
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変に対する自己完結型肝硬変再生療法の開発
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sasaki, Tatsuro Nishimura, Taro Takami, Yuki Aibe, Takashi Matsuda, Toshihiko, Matsumoto, Koichi Fujisawa, Naoki Yamamoto, Isao Sakaida
2. 発表標題 Arterial infusion of cultured autologous bone marrow mesenchymal stem cells has a stronger therapeutic effect on liver cirrhosis in our established canine model
3. 学会等名 The Liver Meeting 2018, AASLD San Francisco USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuro Nishimura, Taro Takami, Ryo Sasaki, Yuki Aibe, Takashi Matsuda, Toshihiko, Matsumoto, Koichi Fujisawa, Naoki Yamamoto, Isao Sakaida
2. 発表標題 Nonclinical proof-of-concept for "hepatic artery infusion of cultured autologous bone marrow mesenchymal stem cells" in a canine liver fibrosis model
3. 学会等名 The Liver Meeting 2018, AASLD San Francisco USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Yamamoto, Taro Takami, Shuji Terai, Koichi Uchida, Koichi Fujisawa, Toshihiko Matsumoto, Kenji Tani, Hiroshi Nishina, Isao Sakaida.
2. 発表標題 Infused bone marrow derived cells have two capacities that repair of fibrosis and phagocytosis of damaged cells
3. 学会等名 The 15th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research(ISSCR) Melbourne (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本俊彦, 高見太郎, 宮地隆史, 佐々木嶺, 西村達朗, 藤澤浩一, 岩本拓也, 石川剛, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 自己骨髄間葉系幹細胞を用いた肝臓再生療法の臨床実施と創薬への展開
3. 学会等名 第25回肝細胞研究会 東京大学
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仁志麻衣子, 松本俊彦, 藤澤浩一, 高見太郎, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞によるmicroRNAを介した肝線維化改善機序の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤澤浩一, 高見太郎, 福井悠美, 松本俊彦, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 高脂肪食投与によるメダカ脂肪肝の代謝変化とTransparent (透明)メダカを用いたUltrasoundによる非侵襲的脂肪肝評価
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本俊彦, 仁志麻衣子, 藤澤浩一, 高見太郎, 山本直樹, 山崎隆弘, 坂井田功
2. 発表標題 miR142 3pによる肝線維化抑制効果の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本直樹, 高見太郎, 松本俊彦, 藤澤浩一, 宮地隆史, 佐々木嶺, 西村達郎, 松浦桂司, 仁志麻衣子, 坂井田功,
2. 発表標題 NAFLDに対するCa代謝調節による新規治療方法の確立のための基礎的検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仁志麻衣子, 松本俊彦, 藤澤浩一, 高見太郎, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞によるmicroRNAを介した肝線維化改善機序の検討
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会 神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見太郎, 松本俊彦, 久永拓郎, 宮地隆史, 佐々木嶺, 西村達朗, 仁志麻衣子, 松浦桂司, 松田崇史, 岩本拓也, 藤澤浩一, 丸本芳雄, 石川剛, 山本直樹, 坂井田功,
2. 発表標題 非代償性肝硬変症に対する培養自己骨髄間葉系幹細胞を末梢静脈投与する低侵襲再生療法の臨床実施
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会 神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村達朗, 高見太郎, 佐々木嶺, 松田崇史, 藤澤浩一, 松本俊彦, 山本直樹, 坂井田功,
2. 発表標題 イヌ肝線維化評価モデルによる「肝硬変症に対する培養自己骨髄間葉系幹細胞肝動脈投与療法」の非臨床POC
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会 神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山口大学大学院医学系研究科 消化器内科 https://www.ichinai-yamaguchi.jp/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高見 太郎 (Takami Taro) (60511251)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	藤澤 浩一 (Fujisawa Koichi) (00448284)	産業医科大学・産業生態科学研究所・教授 (37116)	
研究分担者	松本 俊彦 (Matsumoto Toshihiko) (70634723)	山口大学・大学院医学系研究科・講師 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	谷 健二 (Tani Kenji) (00365420)	山口大学・共同獣医学部・教授 (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関